

(β) Από κοινού εξώθησιν της βιοκολλώδους στρώσεως και της άλλης προστατευτικής στρώσεως αποφράξεως μέσω ιδιαιτέρων σχισμών της μήτρας εις έναν εξωθητήν κοινής εξώθησεως και εξέλασις των δύο στρώσεων μαζί.

### Π ε ρ ῑ λ η ψ ι ς

Ηα βιοκολλώδης εξωθηθείσα λεπτή μεμβράνη εκ μιας ή πολλών στρώσεων ειδικώς χρήσιμη διά την εντός του στόματος ελεγχομένης απελευθερώσεως χορήγησιν, η οποία έχει μίαν υδατοδιαλυτήν ή διογκουμένη πολυμερή μήτρα βιοκολλώδους στρώσεως η οποία ημπορεί να προσφύεται εις την υγρὴν επιφάνειαν του βλεννογόνου και η οποία βιοκολλώδης στρώσις αποτελείται ουσιαστικά από 40-95% κατὰ βάρος υδροξυπροπυλοκυτταρίνην, 5-60, ομοπολυμερές αιθυλενοξειδίου, 0-10% υδατοαδιάλυτον πολυμερές όπως αιθυλοκυτταρίνη, προπυλοκυτταρίνη, πολυαιθυλένιον και πολυπροπυλένιον και 2-10% πλαστικοποιητή, όπου η αναφερθεῖσα μεμβράνη έχει ενσωματωμένον εντός αυτής ένα φάρμακον π.χ. αναισθητικά, αναλγητικά, παρέγοντες κατὰ της τερηδόνης, αντιφλογιστικά, αντιϊσταμινικά, αντιβιοτικά, αντιβακτηριακά, μυκητοστατικά, κλπ.

Ό,τι ακριβῆς μετάφρασις του προανατεθειμένου Αγγλικού πρωτοτύπου.

Εν Αθήναις τη 26.8.1987

Ο Μεταφράσας Πληρεξούσιος Δικηγόρος

ΕΛΕΝΗ ΠΑΡΑΚΩΣΤΑΝΤΙΝΟΥ  
ΔΙΚΗΓΟΡΟΣ  
ΚΟΥΜΠΙΑΡΗ 2 - ΑΘΗΝΑΙ 106 74  
ΤΗΛ. 38.25.757

Ανήκει στο 87-0935 Δ.Ε.  
Αθήνα 19-10-1987  
Ο ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΟΣ



l

(β) ιδιαιτέραν και εν σειρά εξώθησιν εκάστου ομοιομόρφου μίγματος κόνεως μέσω μιας μήτρας εξωθήσεως, ενώ μία βιοκολλώδης στρώσις εξωθείται κατ' αρχάς ως ελευθέρα μεμβράνη ενώ η στρώσις αποθέματος εξωθείται επί αυτής και η εξωτερική προστατευτική στρώσις αποφράξεως εξωθείται επί της στρώσεως αποθέματος και

(γ) εξέλασιν των τριών στρώσεων από κοινού.

12. Η εξωθηθείσα εκ πολλών στρώσεων μεμβράνη της αξιώσεως 1 υπό μορφήν φύλλου δύο στρώσεων ή ένα φύλλον το οποίον καρήχθη διά εξωθήσεως από κοινού και περιέχει βενζοκαΐνην ως αναισθητικόν η οποία έχει την ακόλουθον σύνθεσιν:

Συστατικά:

β βάρος/βάρος  
βιοκολλώδης  
στρώσις  
(0,1 χλστμ.)  
εξωτερική  
προστατευτική  
στρώσις απο-  
φράξεως  
(0,025 χλστμ.)

Ομοπολυμερές πολυαιθυλενοξειδίου (ελάχιστον HB 3.000.000)	57.00	--
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, H.P. (H.B. 600.000)	28.40	78.00
Πολυαιθυλένιον (χαμηλή πυκνότης)	4.75	--
Αιθυλοκυτταρίνη	--	20.00
Προκυλενογλυκόλη	2.85	--
Πολυαιθυλενογλυκόλη (HB 400)	1.90	2.00
Βουτυλιωθέν υδροξυτολουόλιον	0.10	--
Βενζοκαΐνη	5.00	--

13. Η μέθοδος παρασκευής της εξωθημένης εξελαθείσης μεμβράνης εκ πολλών στρώσεων της αξιώσεως 12 η οποία περιλαμβάνει:

(α) Ιδιαιτέραν ανάμιξιν των συστατικών δι' εκάστην εκ των δύο στρώσεων εις ένα ομοιόμορφον μίγμα κόνεως.

(β) Ιδιαιτέραν και εν σειρά εξώθησιν εκάστου ομοιομόρφου μίγματος κόνεως μέσω μιας μήτρας εξωθητού, ενώ μια βιοκολλώδης στρώσις εξωθείται πρώτη ως ελευθέρα μεμβράνη και ενώ η εξωτερική προστατευτική στρώσις αποφράξεως εξωθείται επί της βιοκολλώδους στρώσεως και

(γ) εξέλασιν των δύο στρώσεων μαζί.

14. Η μέθοδος παρασκευής μιας εξελαθείσης μεμβράνης εκ πολλών στρώσεων της αξιώσεως 12 η οποία περιλαμβάνει:

(α) Ιδιαιτέραν ανάμιξιν των συστατικών δι' εκάστην εκ των δύο στρώσεων εις ένα ομοιόμορφον μίγμα κόνεως.



πολυμερές και από ένα μη διαλυτόν εις το ύδωρ πολυμερές το οποίον ειλέγεται από την ομάδα η οποία αποτελείται από αιθυλοκυτταρίνην, προκυλοκυτταρίνην, πολυαιθυλένιον και πολυπροπυλένιον και επίσης υδροξυπροκυλοκυτταρίνη.

8. Η εξωθηθείσα μεμβράνη της αξιώσεως 4 υπό εξαλαθείσαν μορφήν πολλών στρώσεων, η οποία επί πλέον προς την βιοκολλώδη στρώσιν περιέχει επίσης και μίαν εξωτερικήν στρώσιν μεμβράνης προστατευτικής αποφράξεως.

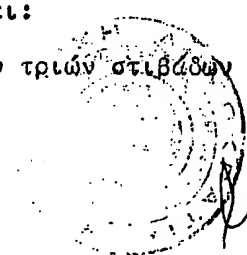
9. Η εξωθηθείσα μεμβράνη εκ πολλών στρώσεων της αξιώσεως 8 εις την οποίαν η εξωτερική στρώσις αποφρακτικής προστατευτικής μεμβράνης είναι λεπτοτέρα από την βιοκολλώδη στρώσιν και η αναφερθείσα εξωτερική προστατευτική στρώσις αποτελείται ουσιαστικώς από μίαν μήτρα πολυμερούς με κύρια αναλογία μη υδατοδιαλυτού πολυμερούς το οποίον ειλέγεται από την ομάδα η οποία αποτελείται από αιθυλοκυτταρίνην, προκυλοκυτταρίνην, πολυαιθυλένιον και πολυπροπυλένιον και μίαν δευτερεύουσα αναλογίαν υδροξυπροκυλοκυτταρίνης.

10. Η εξωθηθείσα μεμβράνη εκ πολλών στρώσεων της αξιώσεως 1 υπό μορφήν φύλλου τριπλής επιστρώσεως η οποία περιέχει φθοριούχον νάτριον διά προστασίας κατά της τερηδόνης και έχει την ακόλουθον σύνθεσιν.

Συστατικά	Βιοκολλώδης στρώσις (0.1 χλστμ.)	% βάρος/βαρος Στρώσις αποθέματος (0.025 χλστμ.)	Εξωτερική προστατευτική στρώσις μεμβράνης αποφράξεως (0.025 χλστμ.)
Ομοπολυμερές πολυαιθυλενοξειδίου (HB 3.000.000 ελάχιστον)	60.0	-	-
Υδροξυπροκυλοκυτταρίνη (M.B. 1.000.000)	30.0	20.0	24.0
Πολυαιθυλένιον (χαμηλή πυκνότης)	5.0	-	-
Προπυλενογλυκόλη, U.S.P.	3.0	-	-
Πολυαιθυλενογλυκόλη (HB 400)	2.0	-	-
Αιθυλοκυτταρίνη	-	59.0	69.6
Τριγλυκερίδιον καπρυλικού/καπρικού οξέος	-	5.0	6.0
Φθοριούχον νάτριον	-	16.0	0.4
	100.0	100.0	100.0

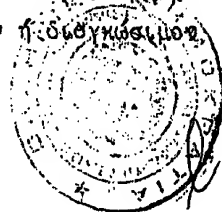
11. Η μέθοδος παρασκευής μιας μεμβράνης εξαλάσεως από εξωθηθείσες πολλές στρώσεις της αξιώσεως 10 η οποία περιλαμβάνει:

(α) χωριστήν ανάμιξιν των συστατικών δι' εκάστην των τριών στιβάδων εις ένα ομοιόμορφον μίγμα κόνεως.



Α ξ ι ώ σ ε ι ς :

1. Μια φαρμακευτικώς παραδεκτή λεπτή μεμβράνη εκ μιας ή πολλών στρώσεων η οποία έχει εξωθηθή και περιέχει φάρμακον ελεγχόμενης απελευθερώσεως και είναι ικανή να προσφύεται επί μιας υγρής βλεννογόνου επιφάνειας, η οποία περιέχει μίαν βιοκολλώδη στρώσιν από υδατοδιαλυτήν ή διογκωμένην πολυμερήν μήτρα η οποία ημπορεί να προσφύεται εις μίαν υγράν επιφάνειαν βλεννογόνου και η οποία βιοκολλώδης στρώσις αποτελείται ουσιαστικώς από 40-95% κατά βάρος υδροξυπροπυλοκυτταρίνην, 5-60% ομοπολυμερές αιθυλενοξειδίου, 0-10% αδιάλυτον εις το ύδωρ πολυμερές το οποίον εκλέγεται από την ομάδα η οποία αποτελείται από αιθυλοκυτταρίνην, προπυλοκυτταρίνην, πολυαιθυλένιον και πολυπροπυλένιον και 2-10% πλαστικοποιητού, όπου η αναφερθείσα μεμβράνη έχει ενσωματωμένην εντός αυτής μίαν αποτελεσματικήν φαρμακευτικώς ποσότητα του αναφερθέντος φαρμάκου.
2. Η εξωθηθείσα μεμβράνη της αξιώσεως 1 η οποία κατασκευάζεται σε σχήμα το οποίον είναι τόσον λευκόν και εύκαμπτον όταν είναι υγρόν ώστε ναμνην γίνεται αντιληπτόν απ' τον ασθενήν όταν εντοπισθή καταλλήλως και τοποθετηθή εις το στόμα του ασθενούς.
3. Η εξωθηθείσα μεμβράνη της αξιώσεως 2 η οποία έχει πάχος όχι μεγαλύτερον 0,25 χλστμ.
4. Η εξωθηθείσα μεμβράνη της αξιώσεως 3, εις την οποίαν εις την βιοκολλώδη στρώσιν η υδροξυπροπυλοκυτταρίνη έχει μοριακόν βάρος άνω των 100.000 και το ομοπολυμερές αιθυλενοξειδίου έχει μοριακόν βάρος από 3.000.000 έως 5.000.000.
5. Η εξωθηθείσα μεμβράνη της αξιώσεως 4, υπό μορφήν μιας στρώσεως η οποία περιέχει επίσης έως 10% κατά βάρος ένα μη διαλυτόν πολυμερές το οποίον εκλέγεται από την ομάδα η οποία περιλαμβάνει αιθυλοκυτταρίνην, πολυαιθυλένιον, πολυπροπυλένιον και καρβοξυμεθυλοκυτταρίνην ελεύθερον οξύ.
6. Η εξωθηθείσα μεμβράνη της αξιώσεως 4, υπό μορφήν φύλλου από πολλές στρώσεις, η οποία επί πλέον προς την βιοκολλώδη στρώσιν επίσης περιέχει μίαν στρώσιν αποθέματος εις την οποίαν περιέχεται ένα μεγάλο τουλάχιστον μέρος του φαρμάκου.
7. Η εξωθηθείσα μεμβράνη εκ πολλών στρώσεων της αξιώσεως 6 εις την οποίαν η στρώσις αποθέματος αποτελείται ουσιαστικώς από μίαν μήτραν πολυμερούς η οποία αποτελείται από ένα υδατοδιαλυτόν ή διογκωσίμο



1. Φάρμακα τα οποία υπέστησαν αγωγήν με SILVADENE\* παρεμπόδισαν σημαντικώς την συστολήν πλήρους πάχους του τραύματος.
2. Η μεμβράνη Α, Β και Γ παρεμπόδισεν την συστολήν του τραύματος εν σχέσει προς εκείνην των τραυμάτων με επίδεσμον BIOCLUSIVE\*.
3. Οι τρεις μεμβράνες SSD επέτρεψαν εκάστη σημαντικώς ταχύτεράν συστολήν του τραύματος παρ' όσον τα τραύματα τα οποία υπέστησαν καθημερινήν αγωγήν με κρέμα SILVADENE\*.
4. Όλες οι μεμβράνες ήσαν πολύ δραστικές εναντίον S.AUREUS 24 ώρες μετά τον εμβολιασμόν.

Οι μεμβράνες είναι δυνατόν να κλιμακωθούν διά χρησιμοποίησιν ενός εξωθητού. Το παράδειγμα αυτό αποδεικνύει την χρησιμότητα μιας τέτοιας μεμβράνης διά να επιτελεσθή ο προβλεπόμενος σκοπός. Η χρησιμοποίησις ενός πιεστηρίου διά μεγαλύτερα δείγματα θα προκαλούσε όχι ομοιόμορφον και κατωτέρας ποιότητος μεμβράνην από όσον μια εξωθημένη μεμβράνη.

Επι τη βάσει των ανωτέρω ευρημάτων οι μεμβράνες ήσαν αποτελεσματικοί αντιβακτηριακοί παράγοντες, ενώ παρεμποδίζουν ηπίως την συστολήν του τραύματος. Αυτά προσφέρουν εις τους κλινικούς ιατρούς ένα κατάλληλον και περισσότερον αποτελεσματικόν σύστημα χορηγήσεως αντιμικροβιακών φαρμάκων το οποίον ημπορεί να τοποθετηθή εις τραύματα πλῶς από κάθε επίδεσμον ή ημπορεί να εξελαθῇ εις φύλλον εις οποιαδήποτε αποδεκτὴν ἐπιφάνειαν ἐπιδέσεως.

Συμφώνως προς τις μεθόδους της βιοκολλώδους στρώσεως του Παραδείγματος I οι κόνεις ανεμιχθήσαν εις αναμικτήρα P-K εφωδιασμένον με διάταξιν προσθήκης υγρού. Οι προκύπτουσες/εξωθούνται <sup>κόνεις</sup> εις εξωθητήν εργαστηριακού μεγέθους KILLION.

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ 7 - ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΕΣ ΜΕΜΒΡΑΝΕΣ ΑΡΓΥΡΟΣΟΥΛΦΑΔΙΑΖΕΝΙΟΥ

Παρασκευάσθησαν τρεις διαφορετικές βιοκολλώδεις μεμβράνες μιας στρώσεως οι οποίες περιέχουν 1.0% και 0.5% αντιστοίχως αργυροσουλφαδιαζενίου (SSD) επί μιας θερμαινόμενης εργαστηριακής πρέσσας (πιεστηρίου) CARVER (το οποίο έχει σχεδιασθή διά να απομιμείται τις συνθήκες εξώθησεως) όπως δεικνύεται κατωτέρω.

<u>Συστατικά</u>	<u>% βάρους/βάρος</u>	
	<u>A</u>	<u>B</u>
Ομοπολυμερές πολυαιθυλενογλυκόλης (POLYOX* WSR-501)	60.00	60.00
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (KLUGEL* HF)	28.9	28.4
Πολυαιθυλένιον (AC-6A)	5.0	5.0
Προπυλενογλυκόλη, U.S.P.	3.0	3.0
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400	2.0	2.0
BHT, F.C.C.	0.1	0.1
Αργυροσουλφαδιαζίνη	1.0	0.5
	100.0	100.0

Τα αποτελέσματα στην αποκατάστασιν του τραύματος και η δραστηκότης εναντίον του STAPHYLOCOCCUS AUREUS αξιολογήθησαν εις ένα μοντέλον ινδικού χοιριδίου. Κοπέντα τεμαχίδια πλήρους πάχους εμβολιάζονται με  $3.8 \cdot 10^5$  οργανισμούς (STAPH. AUREUS) και λαμβάνονται κάθε 10 λεπτά και 24 ώρες μετά την αγωγήν δύο δείγματα διά την μικροβιολογικήν κατάστασιν της επιφανείας του τραύματος. Οι πειραματικές μεμβράνες τοποθετούνται επί του τραύματος και καλύπτονται με BIOCLUSIVE\* διαφανείς επιδέσμους οι οποίοι είναι στερεωμένοι με ελαστικήν ταινίαν. Εμετρήθη εντός διαστήματος οκτώ ημερών διά χρησιμοποίησεως αναλύσεως εικόνας η οποία υποβοηθείται από ηλεκτρονικόν υπολογιστήν OPTONAX\*. Οι εξετασθείσες τρεις μεμβράνες ήσαν οι αιόλουθοι.

- A. 1.0% αργυροσουλφοδιαζίνη, 125°C/2 λεπτά /4 τόννοι
- B. 0.5% αργυροσουλφοδιαζίνη, 125°C/2 λεπτά/4 τόννοι
- C. 0.5% αργυροσουλφοδιαζίνη, 150°C/3 λεπτά/4 τόννοι.

Κρέμα SILVADENE και ένα εγκεκλεισμένον συγκριτικόν το οποίο δεν υπέστη αγωγήν.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι:

A. Βιοκολλώδης στρώσις η οποία εις το εσωτερικόν της περιέχει φάρμακον

Ομοπολυμερές πολυοξαιθυλενίου (POLYOX* WSR-301)	57.00
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, N.F., (KLUCEL* MF)	28.40
Πολυαιθυλένιον (AG-6A)	4.75
Προπυλενογλυκόλη, U.S.P.	2.85
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400	1.90
BHT, F.C.C.	0.10
Βενζοκαΐνη, U.S.P.	5.00
	<u>100.00</u>

B. Εξωτερική προστατευτική στρώσις αποφράξεως

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (KLUCEL* MF)	78.00
Λιθολοκυτταρίνη	20.00
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400	2.00
	<u>100.00</u>

Το μέρος Α εξωθείται εις έναν εξωθητήρα JOHNSON και απολυνθεί εν συνεχεία εξώθησις και εξέλασις του μέρους Β εις το Α.

Τα δείγματα εφηρμόσθησαν εις τραυματισμούς από του στόματος και έδωσαν αποτελέσματα βαθειάς αναισθησίας (τα οποία διαρκούν πολλές ώρες) εντός λεπτών από της εφαρμογής.

Το όμοιον φύλλον εκ δύο στρώσεων ημπορεί να παρασκευασθή επίσης διά συγχρόνου εξώθησεως της βιοκολλώδους στρώσεως η οποία περιέχει εις το εσωτερικόν της φάρμακον (Μέρος Α) και της εξωτερικής προστατευτικής στρώσεως αποφράξεως ( μέρος Β) διά ιδιαιτέρων σχισμών μήτρας εντός ενός εξωθητού διά σύγχρονον εξώθησιν και εξελάσεως των δύο στρώσεων μαζί.

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ 6 - ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ ΜΕΜΒΡΑΝΕΣ ΜΕ ΦΑΙΝΟΛΗΝ ΚΑΙ ΔΙΚΛΩΝΙΝΗΝ ΗCl

Έγιναν τέσσερεις παραλλαγές μιας βιοκολλώδους μεμβράνης με μίαν στρώσιν όπως δεικνύεται κατωτέρω:

<u>Συστατικά:</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
Ομοπολυμερές πολυαιθυλενοοξειδίου (POLYOX* WSR-301)	59.10	54.00	59.70	58.20
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (KLUCEL* HF)	29.45	26.91	29.75	29.00
Λιθολοκυτταρίνη	4.93	4.50	4.98	4.85
Προπυλενογλυκόλη, U.S.P.	2.96	2.70	2.99	2.91
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400	1.97	1.80	1.99	1.94
BHT, F.C.C.	0.09	0.09	0.09	0.10
Φαινόλη, U.S.P.	1.50	-	-	3.00
Δικλωνίνη HCl	-	10.00	0.50	



Χλωριοεξιδόνη (αντιμικροβιακόν), νιτρική μικοναζόλη (αντιμυκητικόν), χλωριούχον βενζεθόδιον (αντιμικροβιακόν), τετρακυκλόνη (αντιβιοτικόν) και άλλες παρόμοιες θεραπευτικές ενώσεις.

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ 4 - ΑΝΑΛΗΠΤΙΚΕΣ ΜΕΜΒΡΑΝΕΣ ΜΕ ΝΙΤΡΙΚΟΝ ΚΑΛΙΟΝ

Το παραδείγματα αυτό δεικνύει 5 παραλλαγές της μεμβράνης η οποία έχει διαφορετικές διαλυτότητες, που έχουν σαν συνέπεια διαφορετικές ταχύτητες απελευθερώσεως.

<u>Συστατικά</u>	<u>% βάρος/βάρος</u>				
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
Ομοπολυμερές πολυαιθυλενο-οξειδίου (POLYOX* WRS-301)	23.75	57.00	55.00	55.00	57.00
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, N.F. (KLUCEL* HF)	68.30	-	-	-	-
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, N.F. (KLUCEL MF)	-	28.40	29.90	22.40	22.40
Αιθυλοκυτταρίνη	-	4.75	5.00	12.50	12.50
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400	1.90	1.90	2.00	2.00	2.00
Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000	0.95	-	-	-	-
Προπυλενογλυκόλη U.S.P.	-	2.85	3.00	3.00	3.00
BHT, F.C.B.	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Νιτρικόν κάλιο, F.C.C.	5.00	5.00	5.00	5.00	3.00

Τα ανωτέρω συστατικά αναμιγνύονται εντός αναμικτήρος κόνεων PATTERSON-KELLY ο οποίος είναι εφοδιασμένος με διάταξιν προσθήκης υγρού. Το προκύπτον κονιοποιημένον μίγμα στην συνέχεια εξωθείται προς μίαν μεμβράνην επί ενός εξωθητού βινυλίου KILLION ή JOHNSON διά χρησιμοποίησεως διαδικασιών επεξεργασίας παρομοίων με εκείνας της βιοκολλώδους στρώσεως του Παραδείγματος I.

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ 5 - ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΕΣ ΜΕΜΒΡΑΝΕΣ ΜΕ ΒΕΝΖΟΚΑΙΝΗΝ (ΦΥΛΛΟΝ ΕΞΕΛΑΘΕΝ)

Τούτο είναι ένα Παράδειγμα εξελαθέντος φύλλου από δύο στρώσεις. Οι χρησιμοποιηθείσες συνθήκες επεξεργασίας ήσαν παρόμοιες με εκείνες της βιοκολλώδους στρώσεως και μιας μεμβράνης με εξωτερικήν προστατευτικήν στρώσιν προφυλάξεως του παραδείγματος I.





<u>Συστατικά</u>	<u>% βάρος/βάρος</u>
Ομοπολυμερές αιθυλενοξειδίου (POLYOX* WSR-301)	59.4
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (KLUCEL* MF)	30.0
Πολυαιθυλένιον (AC-6A)	5.0
Προπυλενογλυκόλη	3.0
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400	2.0
Βουτυλιωμένον υδροξυτολουόλιον (BHT) (συντηρητικών)	0.1
Οξική υδροκορτιζόνη	0.5
	100.0

Η διαδικασία αναμίξεως της κόλλης και οι συνθήκες εξωθητού οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν ήσαν οι αυτές με εκείνες οι οποίες περιεγράφησαν εις το Παράδειγμα 1 διά την βιοκολλώδη στρώσιν του τριπλής στρώσεως φθοριούχου νατρίου. Πειράματα IN VITRO (εν υάλω) διεξήχθησαν επί της ανωτέρω μεμβράνης και απέδειξαν ένα παρατεταμένον σχέδιον απελευθερώσεως του φαρμάκου.

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ 3 - ΣΥΓΚΟΛΛΗΤΙΚΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ ΕΚ ΜΙΑΣ ΣΤΡΩΣΕΩΣ Η ΟΠΟΙΑ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΤΡΙΑΜΚΙΝΟΛΟΝΟΑΚΕΤΟΝΙΔΗΝ (0,1%) ΩΣ ΑΝΤΙΦΛΟΓΙΣΤΙΚΟΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ

Η σύνθεσις της μεμβράνης, η οποία είχε πάχος 0,1 χλστμ. ήτο η ακόλουθος:

<u>Συστατικά</u>	<u>% βάρος/βάρος</u>
Ομοπολυμερές αιθυλενοξειδίου (POLYOX WSR-301)	59.9
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (KLUCEL MF)	29.9
Πολυαιθυλένιον (AC-6A)	5.0
Προπυλενογλυκόλη	3.0
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400	2.0
BHT	0.1
Τριαμκινόνοακετονίδη	0.1
	100.0

Η διαδικασία αναμίξεως κόλλης και οι συνθήκες εξωθητού οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν προς παρασκευήν της μεμβράνης του παραδείγματος αυτού 3 ήσαν οι αυτές με εκείνες της "βιοκολλώδους στρώσεως" του παραδείγματος I.

Άλλα επιθυμητά δραστικά συστατικά φαρμάκου είναι δυνατόν να ενσωματωθούν εις τις συγκολλητικές μεμβράνες οποιουδήποτε εκ των Παραδειγμάτων 1-3 αντί του ειδικού φαρμάκου το οποίον χρησιμοποιείται εις τα αναφερόμενα Παραδείγματα. Αυτά περιλαμβάνουν τα βενζοκαΐνη (αναλγητικών), νιτρικόν κάλιον (αναλγητικών), αργυροσουλφαδιαζίνη (αντιμικροβιακών).

Ζώνη βαρελλού 1	125
Ζώνη βαρελλού 2	140
Ζώνη βαρελλού 3	165
Ζώνη βαρελλού 4	170
Ζώνη βαρελλού 5	185
Ζώνη βαρελλού 6	185
Προσαρμοστής -	185
Ζώνη μήτρας 1	185
Ζώνη μήτρας 2	185
Ζώνη μήτρας 3	185

Εκάστη στρώσις εξωθείται χωριστά ενώ η πρώτη στρώσις εξωθείται ως "ελευθέρα μεμβράνη". Οι διαδοχικές στρώσεις εξωθούνται η μία επί της άλλης και υφίστανται εξέλασιν διά διόδου μέσω θερμαινομένων ελαστρων από ανοξείδωτον χάλυβα.

#### Αποτελέσματα του πειράματος:

Διεξήχθησαν έρευνες απελευθερώσεως ιόντων φθοριδίου IN VITRO (εν υάλω) επί δειγμάτων της ανωτέρω περιγραφείσης μεμβράνης τριπλής εξελάσεως η οποία έχει διαστάσεις 0,5 εκ. X 1,25 εκ. (0,625 εκ<sup>2</sup>) συμφώνως προς τις ακόλουθες διαδικασίες:

Το δείγμα εξετάσεως προσφύεται εις ένα υάλιον πλακίδιον διά διαβροχής εκ των προτέρων της μεμβράνης και τοποθετήσεως της βιοκολλώδους στρώσεως επί της επιφανείας της υάλου. Το πλακίδιον υάλου εν συνεχεία εμβαπτίζεται εις ένα ποτήρι το οποίον περιέχει 100 κ.εκ.απεσταγμένου ύδατος υπό συνεχήν ανάδευσιν. Λαμβάνονται δείγματα των πέντε κυβικών εκατοστών από το διάλυμα κατά προδιαγεγραμμένα χρονικά διαστήματα και αναλύονται διά περιεκτικότητα φθοριδίου με ένα ιοντοαναλυτήν -ORION εφοδιασμένον δι' ενός ειδικού ηλεκτροδίου φθοριδίου. Εν συνεχεία υπολογίζονται οι ταχύττες απελευθερώσεως από τα δεδομένα.

Τα αποτελέσματα τα οποία ελήφθησαν έδειξαν ταχύττες απελευθερώσεως φθοριδίου της τάξεως των 0,05-0,2 χλστγρ/εκ<sup>2</sup>/ώρα επί 24 ώρες. Αυτή εμπέπει εντός της επιθυμητής περιοχής διά την διατήρησιν σταθερών μικρών επιπέδων (περιεκτικότητων) φθοριδίου εις το στόμα και δι' ενισχυμένην δραστηκότητα κατά της τερηδόνας. Οι ταχύττες απελευθερώσεως ημπορούν να σχεδιασθούν εις τα επιθυμητά επίπεδα χρησιμοποιήσεως διά τροποποιήσεως της συνθέσεως και της κατασκευής της μεμβράνης.

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ 2 - ΣΥΓΚΟΛΛΗΤΙΚΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ ΜΙΑΣ ΣΤΡΩΣΕΩΣ Η ΟΠΟΙΑ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΟΞΙΚΗ ΥΔΡΟΚΟΡΤΙΖΟΝΗ (0,5%) ΩΣ ΑΝΤΙΦΛΟΓΙΣΤΙΚΟΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ

Η σύνθεσις της μεμβράνης, η οποία έχει πάχος 0,1 χλστμ. ήτο η ακόλουθος:



Πολυαιθυλένιον ALLIED CHEMICAL-6A) (χαμηλή πυκνότης)	5.0	-	-
Προπυλενογλυκόλη, U.S.P.	3.0	-	-
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400 (UNION CARBIDE)	2.0	-	-
Αιθυλοκυτταρίνη (HERCULES INC-N100F)	-	59.0	69.6
Τριγλυκερίδιον καπρυλικού/καπρι- κού οξέος (PVO ενσωματωμένον - NEOBEE M-5)	-	5.0	6.0
Φθοριούχον νάτριο, U.S.P.	-	16.0	0.4
	100.0	100.0	100.0

Η χρησιμοποιούμενη μέθοδος προς παρασκευήν του ανωτέρω εξελάσματος ήτο:

α) Ανάμιξις κόνεως - Εκάστη στιβάς παρασκευάζεται χωριστά και όλα τα συστατικά τα οποία χρησιμοποιούνται εις αυτήν εκτός της προπυλενογλυκόλης και του NEOBEE M-5 (υγρόι πλαστικοποιηταί) προστίθενται εις έναν αναμικτήρα V PATTERSON KELLEY (PK) εφοδιασμένον με διάταξιν προσθήκης υγρού. Τα συστατικά τα οποία είναι όλα κόνεις αναμιγνύονται επί 15 περίπου λεπτά ενώ προστίθεται βραδέως εις το μίγμα ο υγρός πλαστικοποιητής. Παρασκευάζονται τρία χωριστά μίγματα κόνεως, ένα δι'έκαστην στιβάδα.

β) Διαδικασία εξώθησεως - Ένας εξωθητής πρότυπος JOHNSON 2 1/2 ιντζών βινυλίου/πολυολεφίνης εφοδιασμένος με ένα μόνον κοχλία τριών σταδίων χρησιμοποιείται διά την εξώθησιν του μίγματος κόνεως". Οι συνθήκες θερμοκρασίας διά τις υδατοδιαλυτές κόνεις εν τούτοις είναι πολύ διαφορετικές από εκείνες οι οποίες χρησιμοποιούνται διά τα βινύλια και τις πολυολεφίνες. Εις το χαρακτηριστικόν θερμοκρασίας εις (°C) διά το απόθεμα "ρεζερβουάρ" και "τις στιβάδες μεμβράνης" του τριπλού εξελάσματος ήταν αι ακόλουθοι:

Ζώνη βαρελίου 1	100
Ζώνη βαρελίου 2	125
Ζώνη βαρελίου 3	135
Ζώνη βαρελίου 4	145
Ζώνη βαρελίου 5	160
Ζώνη βαρελίου 6	170
Προσαρμοστής -	180
Ζώνη μήτρας 1	180
Ζώνη μήτρας 2	180
Ζώνη μήτρας 3	180

Οι μεμβράνες οι οποίες είχαν πλάτος 18 ιντζών εξωθούνται, με περίπου 20 πόδια/λεπτόν μέσω μιας μήτρας με επίπεδα χείλη τα χαρακτηριστικά της θερμοκρασίας διά την "βιοκολλώδη στρώσιν" ήσαν:

τού είναι να βελτιώνει την διαδικασία τήξεως του πολυμερούς δι'ελαττώσεως του ιξώδους του πολυμερούς τήγματος και να προσδώσει ευλυγισία εις το τελικόν προϊόν.

Ο προτιμώμενος πλαστικοποιητής διά χρησιμοποίησιν εις την παρούσαν εφεύρεσιν είναι είτε η προπυλεναγλυκόλη είτε η πολυαιθυλενογλυκόλη (όπως προσφέρεται από την UNION CARBIDE CORPORATION εις την σειράν CARBOWAXES η οποία κυμαίνεται από 200 έως 600 μοριακών βάρους και απ' την οποία προτιμάμε την χρησιμοποίησιν του CARBOWAX 400, το οποίο έχει μοριακόν βάρος κατά μέσον όρον 400.

Επί πλέον προς τα πολυμερή και τον πλαστικοποιητήν τα οποία είναι απαιτούμενα συστατικά των μεμβρανών της παρούσης εφευρέσεως συχνά αν επιθυμούμεν χρησιμοποιούνται και αι δευτερεύουσες ποσότητες άλλων μη βασικών αλλά συνηθιζομένων συστατικών συχνά π.χ.αντιοξειδωτικές ουσίες, συντηρητικά, αρώματα, χρωστικές.

#### Λεπτομερής Περιγραφή

Τα ακολουθούντα παραδείγματα χρησιμεύουν προς επεξήγησιν της παρούσης εφευρέσεως με μεγαλύτεραν λεπτομέρειαν. Οι μονάδες οι οποίες δεικνύονται εις τα παραδείγματα αποτελούν μέρη βάρους. Το πάχος των στρώσεων εκφράζεται είτε εις χιλιοστά της ίντζας (0,001 ίντζες) είτε εις χιλιοστόμετρα. Διά την ευχερήν μετατροπήν, 4 χιλιοστά της ίντζας περίπου ισούνται με 0,1 χλστμ.

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ 1. - ΦΥΛΛΟΝ ΕΚ ΤΡΙΩΝ ΣΤΡΩΣΕΩΝ Το οποίο περιέχει φθοριούχον νάτριον διά προστασίαν κατά της τερηδόνας.

Το φύλλον αυτό μεμβράνης από τρεις στρώσεις αποτελείται από μίαν βιοκολλώδη στρώσιν, στρώσιν αποθέματος φθοριούχου νατρίου και μίαν εξωτερικήν προστατευτικήν στρώσιν μεμβράνης, εις την οποία η σύνθεσις και το πάχος εκάστης στρώσεως είναι όπως δεικνύεται κατωτέρω:

Συστατικά	Βιοκολλώδης στρώσις (4 χιλιοστά της ίντζας) (0,1 χλστμ.)	% βάρους/βάρους στρώσις αποθέματος (1 χιλιοστό της ίντζας) (0,025 χλστμ.)	Εξωτερική προστατευτική στρώσις αποφράξεως (1 χιλιοστό της ίντζας) (0,25 χλστμ.)
Ομοπολυμερές πολυαιθυλενοοξειδίου (UNION CARBIDE POLYOX <sup>®</sup> WSR-301)	60,0	-	-
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (HERCULES INC. KLUCEL <sup>®</sup> HF)	30,0	20,0	24,0

στρώσεων μεμβράνη να είναι ακόμη πολύ λεπτή. Οι μεμβράνες της παρούσης εφευρέσεως μπορούν να κατασκευασθούν, σε πάχος μόνον 1-10 χιλιοστά της ίνττσας ή 0,025-0,25 χλστμ. Οι μεμβράνες είναι τόσο λεπτές ώστε όταν τοποθετούνται εις το στόμα αφού δι'υγρανθούν σύντομα δεν γίνονται πλέον αντιληπτές και οι περισσότεροι ασθενείς δύσκολα τις αντιλαμβάνονται.

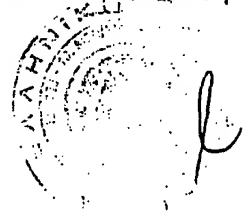
Η μεμβράνη πρέπει πάντοτε να έχει μίαν βιοκολλώδη στρώσιν η οποία καθιστά δυνατόν σ' αυτήν να προσφύεται εις τις υγρές επιφάνειες του βλεννογόνου. Η βιοκολλώδης στρώσις έχει 40-95% υδροξυπροκυλοκυτταρίνην, 5-60% ομοπολυμερές αιθυλενοξειδίου και 2-10% έναν πλαστικοποιητήν γλυκόλης (όλες οι εκατοστιαίες αναλογίες δίδονται % κατά βάρος).

Η υδροξυπροκυλοκυτταρίνη (HPC), η οποία χρησιμοποιείται διά τους σκοπούς της παρούσης εφευρέσεως προσφέρεται εις το εμπόριον από την HERCULES, INC. (WILMINGTON, DE) υπό το εμπορικόν όνομα KLUCEL\*. Προτιμώμενες ποιότητες περιλαμβάνουν KLUCEL, HF με μοριακόν βάρος περίπου 600.000 CPS (BROOKFIELD) εις διαλύματα ύδατος 2 επί τοις εκατόν ή KLUCEL HF, το οποίον έχει μοριακόν βάρος περίπου 1000 και ιξώδες 1500-2500 CPS εις υδατικόν διάλυμα 1 επί τοις εκατόν. Γενικώς, οποιοδήποτε HPC το οποίον έχει μοριακόν βάρος άνω του περίπου 100.000 είναι χρήσιμον διά τους σκοπούς της εφευρέσεως αυτής.

Το ομοπολυμερές αιθυλενοξειδίου το οποίον είναι χρήσιμον διά τους σκοπούς της παρούσης εφευρέσεως έχει σχετικά μεγάλον μοριακόν βάρος δηλ. άνω των 100.000 και κατά προτίμησιν άνω των 3.000.000. Τοιαύτα πολυμερή προσφέρονται εις το εμπόριον από διάφορες πηγές. Το υλικόν της UNION CARBIDE CORPORATION "POLYOX WSR-301", το οποίον έχει μοριακόν βάρος περίπου 4000.000-5.000.000 είναι το περισσότερον προτιμώμενον διά τους σκοπούς της παρούσης εφευρέσεως.

Ο "πλαστικοποιητής" ο οποίος είναι χρήσιμος διά τους σκοπούς της παρούσης εφευρέσεως εκλέγεται από γλυκόλες όπως προπυλενογλυκόλη και πολυαιθυλενογλυκόλη· πολυυδρικές αλκοόλες όπως γλυκερίνη και σορβιτόλη· εστέρας γλυκερίνης όπως τριοξικόν γλυκερινεστέρα, τριγλυκερίδια, λιπαρών οξέων όπως NEOBEE\* M-S και MYVEROLS\*· ορυκτέλαιον· φυτικά έλαια όπως καστορέλαιον κλπ.

Διά τους σκοπούς της παρούσης εφευρέσεως οι οποίοι προβλέπονται εδώ ο πλαστικοποιητής πρέπει να μην είναι τοξικός. Ο σκοπός του πλαστικοποιη-



προϊόν μεμβράνης ημπορεί επίσης να κατασκευασθή σαν εύκαμπτες λωρίδες ποικίλου πάχους και πλάτους "κηλίδες" διαφόρων μεγεθών και σχημάτων ή άλλα προσωηματοποιημένα σχήματα.

Τα φάρμακα και οι φαρμακευτικοί παράγοντες οι οποίοι εκτίθενται εις την προηγουμένην τεχνικήν, η οποία συνεζητήθη ανωτέρω είναι δυνατόν γενικώς να χορηγηθούν διά του συστήματος χορηγήσεως του φαρμάκου της παρούσης εφευρέσεως. Χρήσιμα φάρμακα είναι εκείνα τα οποία είναι ικανά να αντέχουν την θερμοκρασίαν και την πίεσιν που παράγεται κατά την διαδικασίαν εξώθησεως που γίνεται κατά την παραγωγήν της μεμβράνης της παρούσης εφευρέσεως. Προτιμώμενα φάρμακα περιλαμβάνουν τα:

Αναισθητικά/αναλγητικά: βενζοκαΐνη, δικλωνίνη HCl, φαινόλη, ασπιρίνη, φαινακετίνη, ακεταμινοφένιον, νιτρικόν κάλιον, κλπ.

Παράγοντες εναντίον της τερηδόνης - φθοριούχον νάτριον, μονοφθοριοφωσφορικόν νάτριον, φθοριούχος κασσίτερος, κλπ.

Αντι-φλογιστικά - οξική υδροκορτιζόνη, τριαμκινολονοακετονόλη, γλυκυριζινικόν δικάλιον, κλπ.

Αντιΰσταμινικά - μηλεΐνική χλωριοφενιραμίνη, εφεδρίνη HCl, διφαινοδραμίνη HCl, κλπ.

Αντιβιοτικά - δηλ. τετρακυκλίνη, διοξυκυκλίνη, HYCLATE, μεκλοκυκλίνη, μινοκυκλίνη, κλπ.

Αντιβακτηριακά - χλωρεξιδίνη, χλωριούχον κετυλοπυριδόνιον, χλωριούχον βενζεθόνιον, χλωριούχον δεκαλίνιον, αργυροσουλφαδιαζίνη, φαινόλη, θυμόλη, εξεδόνη, εξετιδόνη, αλεξιδόνη, κλπ.

Ψυκητοστατικά - νηστατίνη, μηκοναζόλη, κετοκοναζόλη, κλπ.

Τα ανωτέρω είναι παραδείγματα επεξηγήσεως των θεραπευτικών παραγόντων οι οποίοι χρησιμοποιούνται διά την αγωγήν στοματικών διαταραχών. Η παρούσα εφεύρεσις δεν περιορίζεται εις τα ειδικά αυτά υλικά μόνον και προορίζεται να χορηγή φάρμακα και εκτός της στοματικής κοιλότητος, π.χ. εις το δέρμα, όπου είναι δυνατόν να είναι επιθυμητά άλλα φάρμακα.

Η μεμβράνη της παρούσης εφευρέσεως έχει το πλεονέκτημα ότι είναι μία εξωθηθεΐσα μάλλον μεμβράνη παρά μια χυτευθεΐσα μεμβράνη. Όταν περιλαμβάνεται μία μεμβράνη από πολλές στρώσεις οι διάφορες στρώσεις είναι δυνατόν να υποστούν σύγχρονον εξώθησιν και εν συνεχεία να εξελαθούν μαζί ή κατ' άλλον τρόπον ενάστη στρώσις ημπορεί να εξωθηθή χωριστά η μία από την άλλην και να εξελαθούν μαζί ούτως ώστε η τελική εν πολλών



παρατεταμένως δόσεις φαρμάκου εις την μολυνθείσαν περιοχήν. Η μεμβράνη ημπορεί να σχεδιασθή διά να χορηγή τοπικά το φάρμακον (δηλ. εις τον περιοδοντικόν θήλακα και εις την αφρώδη προσβολήν), ή ημπορεί να επιτρέπη διάλυσιν του φαρμάκου εντός της στοματικής κοιλότητος.

Ένα παράδειγμα ενός μη εντοπισθέντος συστήματος θα ήτο η παροχή φθορίου νατρίου διά την πρόληψιν της τερηδόνης. Ημπορεί να εφαρμοσθή μια απλή ή εξελαθείσα μεμβράνη με καλήν πρόσφυσιν εις τα δόντια ή τους βλεννογόνους ιστούς εις την οποίαν οι ταχύτητες απελευθερώσεως του φθοριδίου είναι δυνατόν να ελέγχωνται διά μεταβολής της διαλυτότητος της μεμβράνης και/ή της περιεκτικότητος του φθοριδίου εις την μεμβράνην με πολλές στρώσεις.

Ένα παράδειγμα τοπικής (εντοπισθείσης) εφαρμογής του φαρμάκου θα ήτο η αγωγή των τραυματισμών από άφθες. Μια εξελαθείσα εκ δύο στρώσεων μεμβράνη με ενσωματωμένην βενζοκαΐνην εις την συγκολλητικήν μεμβράνην έρχεται απ' ευθείας εις επαφήν με τον τραυματισθέντα βλεννογόνον η εξωτερική στρώσις αποτελείται από μη διαλυτά μη προσφύμενα πολυμερή τα οποία εξασφαλίζουν διάρκειαν προστασίας και κατευθύνουν την χορήγησιν της βενζοκαΐνης προς το τραύμα.

Τα πολυμερή τα οποία αποτελούν την μεμβράνην τα οποία είναι χρήσιμα εις την εφεύρεσιν αυτήν εκλέγονται από φαρμακευτικής ποιότητος (καθαρότητος) υλικά ή από εκείνα τα οποία θεωρούνται γενικώς ως ασφαλή ως προσθήκη εις τα τρόφιμα (GRAS). Αυτά λαμβάνονται περιλαμβάνουν, υδροξυπροπυλοκυτταρίνην και από πολυμερή πολυαιθυλενοοξεδίου. Μικρές ποσότητες άλλων πολυμερών π.χ. συμπολυμερή πολυβινυλαιθέρων ελαϊκού οξέος και παρόμοια ημπορούν να χρησιμοποιηθούν εις μικράς ποσότητας επίσης και αντικαθιστούν μίαν μικρήν αναλογίαν των άλλων πολυμερών. Τα ανωτέρω υλικά είτε είναι υδατοδιαλυτά είτε διογκούμενα υπό του ύδατος και είναι πολύ χρήσιμα εις την βιοκολλώδη στρώσιν της μεμβράνης. Πολύ μη διαλυτά πολυμερή ημπορούν να ενσωματωθούν επίσης διά την τροποποίησιν των ιδιοτήτων διαπεράσεως της μεμβράνης όπως αιθυλοκυτταρίνη, προπυλοκυτταρίνη, πολυαιθυλένιον, πολυπροπυλένιον και καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη (ελεύθερον οξύ). Διά μεταβολής των αναλογιών των ανωτέρω πολυμερών είναι δυνατόν να ελεγχθή και η διαλυτότης και οι ιδιότητες προσκολλησεως εκάστης στιβάδος της μεμβράνης. Ως εκ τούτου, αναλόγως της επιθυμώμενης ταχύτητος απελευθερώσεως του τύπου της διαταραχής η οποία πρόκειται να υποστή αγωγήν της περιοχής η οποία θα υποστή αγωγήν και του φαρμάκου το οποίο θα χορηγηθή είναι δυνατόν να σχεδιασώμεν συνήθως την μεμβράνην δι' επιλογής και αναμίξεως διαφόρων πολυμερών. Το τελικόν

Είναι ένα αντικείμενον της εφευρέσεως αυτής να δώση μίαν εξωθηθείσαν μεμβράνην (εξελαθείσα) η οποία είναι ένα αποτελεσματικόν και εύκολον ενδοστοματικόν σύστημα απελευθερώσεως φαρμάκου και μίαν μέθοδον διά την εφαρμογήν και την απελευθέρωσιν ελεγχόμενων δόσεων θεραπευτικών παραγόντων εντός της στοματικής κοιλότητος. Η τεχνολογία αυτή ημπορεί επίσης να επεκταθή εις την ελεγχομένην χορήγησιν φαρμάκου κατά την περιποίησην του δέρματος, γυναικολογικάς εφαρμογάς, περιποίησην τραυμάτων και παρόμοιες χρήσεις.

#### Περίληψις της εφευρέσεως

Η εφεύρεσις περιλαμβάνει μίαν φαρμακευτικώς παραδεκτήν μίας ή πολλών στρώσεων λεπτήν μεμβράνην η οποία περιέχει ένα ελεγχόμενης απελευθερώσεως φάρμακον και είναι ικανή να προσφύεται εις μίαν υγράν βλεννογόνον επιφάνειαν και περιλαμβάνει μίαν βλεννογόνον επιφάνειαν και περιλαμβάνει μίαν βιοκολλώδη στρώσιν από υδατοδιαλυτή ή διαχουμένη πολυμερή μήτρα η οποία ημπορεί να προσφύεται εις μίαν υγράν βλεννογόνον επιφάνειαν και η οποία βιοκολλώδης στρώσις αποτελείται ουσιαστικά από 40 έως 95% κατά βάρος υδροξυπροπυλοκυτταρίνην 5-60% ομοιοπολυμερές αιθυλενοξειδίου, 0-10% ένα υδατοαδιάλυτο πολυμερές το οποίον εκλέγεται από την ομάδα η οποία αποτελείται από αιθυλοκυτταρίνην, προπυλοκυτταρίνην, πολυαιθυλένιον και πολυπροπυλένιον και 2-10% πλαστικοποιητήν όπου η αναφερθείσα μεμβράνη έχει ενσωματωμένην εντός αυτής μίαν φαρμακευτικώς αποτελεσματικήν ποσότητα του αναφερθέντος φαρμάκου.

Η παρούσα εφεύρεσις αφορά μίαν εξωθηθείσαν εκ μίας ή πολλών στρώσεων εξελαθείσαν λεπτήν (1-10 χιλιοστά της ίντςας ή 0,025-0,25 χλστμ.) μεμβράνης, η οποία αποτελείται από επιλεγέντα υδατοδιαλυτά και/ή αδιάλυτα πολυμερή. Διάφοροι θεραπευτικοί παράγοντες ενσωματώνονται εντός της μεμβράνης κατά την διάρκειαν της κατασκευής οι οποίοι είναι χρήσιμοι διά την αγωγήν στοματικών διαταραχών (δηλ., οδοντικές ενοχλήσεις, τερηδόνα, περιοδοντική ασθένεια, αφθώδη, έλκη, κλπ.).

Η εξωθηθείσα μεμβράνη της παρούσης εφευρέσεως πρέπει να έχη τουλάχιστον μίαν βιοκολλώδη στρώσιν, αλλ' ημπορεί επίσης να έχη και μίαν στρώσιν εφεδρείας και/ή μίαν εξωτερικήν προστατευτικήν στρώσιν μεμβράνης προφυλάξεως. Ο θεραπευτικός παράγων ημπορεί να ενσωματούται εντός οποιασδήποτε των στρώσεων ή εις όλας τας στρώσεις. Όταν γίνη η κατάλληλος σύνθεσις και η κατάλληλος παραγωγή οι μεμβράνες αυτές προσφύονται εις τας υγράς βλεννογόνους επιφάνειας και εξασφαλίζουν έν προστατευτικόν διάφραγμα διά τον βλαβέντα ιστόν και παρέχουν ελεγχόμενας



Τα ανωτέρω συστήματα συζητούνται εις το "THE COMPENDIUM OF CONTINUING EDUCATION" Τόμος VI, αρ.1, Ιανουάριος 1985 DRUG DELIVERY: A NEW MEANS OF TREATMENT OF DENTAL DISEASE", υπό του J. MAX GOODSON, D.D.S., PH.D. OF THE FORSYTH DENTAL CENTER", Άλλα συστήματα τα οποία περιγράφονται εις την αίτησιν διπλώματος ευρεσιτεχνίας GB 2.042.888 και τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας ΗΠΑ 4.292.299/4.226.848 (TEIJIN LTD., JAPAN), χρησιμοποιούν συνδυασμούς κυτταρικών και πολυακρυλικών πολυμερών. Τα προτιμώμενα υλικά είναι υδροξυπροπυλοκυτταρίνη ("KLUCEL") και συμπολυμερές ακρυλικού οξέος ("CARBOPOL") το οποίο χορηγείται υπό μορφήν λεπτών δισκίων (δίσκων) κοκκίων ή πούδρας. Άλλα πολυμερή τα οποία θα μπορούσαν να προστεθούν είναι τα βινυλοσυμπολυμερή, πολυσταχάρτες, ζελατίνη και κολλαγόνα. Το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας ΗΠΑ 4.517.173 (NIPPON SODA Co LTD, JAPAN) χρησιμοποιεί διάφορες κυτταρίνες εις ένα παρασκεύασμα χυτευθείσης μεμβράνης μη εξωθηθείσης από πολλές στρώσεις.

Παραδείγματα προϊόντων της προηγούμενης τεχνικής τα οποία σήμερα είναι εις την αγοράν περιλαμβάνουν αλοιφάς όπως το ORABASE\* με βενζοκαΐνη (SQUIBB), KENALOG\* (ακετονίδη της τριαμικολόνης) εις το ORABASE (SQUIBB) και MYCOSTATIN\* (MYSTATIN) αλοιφή (SQUIBB).

Τα προϊόντα της προηγούμενης τεχνικής και τα συστήματα χορηγήσεως τα οποία περιεγράφησαν ανωτέρω είναι χρήσιμα αλλά έχουν τα ακόλουθα μειονεκτήματα:

Τα δισκία, τα συστήματα εφαρμογής, οι κόλλες ίνες είναι "ογκώδη" εις το στόμα, διατηρούνται δυσκόλως εις την θέσιν των και είναι δύσκολη η εφαρμογή των.

Οι μεμβράνες αιθυλοκυτταρίνης και/ή σιλικόνης δεν προσφύονται εις τον βλεννογόνο ιστόν.

Οι αλοιφές (δηλ. το ORABASE\*) έχουν ένα δυσάρεστον αίσθημα και δεν διαρκούν επί πολύ χρόνον.

Εκτός του ORABASE, όλα τα προηγούμενα συστήματα απαιτούν επαγγελματικήν εφαρμογήν εις τα δόντια ή τους περιοδοντικούς θυλάκους.

Η βιοκολλώδης μεμβράνη της παρούσης εφευρέσεως διευκολύνει (ανακουφίζει πολλά από τα ανωτέρω προβλήματα. Αυτή ημπορεί να εφαρμοσθεί ευκόλως υπό του καταναλωτού, γίνεται πολύ λίγο αισθητή εις το στόμα ή και καθόλου, έχει καλήν πρόσφυσιν εις τους βλεννογόνους ιστούς και εξασφαλίζει ελεγχόμενην απελευθέρωσιν φαρμάκου.

Αντικείμενον της εφευρέσεως



"Βιοκολλώδης μεμβράνη εξέλασις για ενδοστοματική χορήγηση φαρμάκων και μέθοδος"

ΒΑΣΙΣ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΕΩΣ

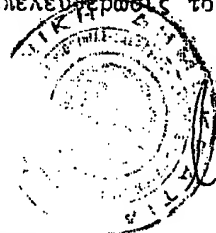
Πεδίον της εφευρέσεως

Η παρούσα εφεύρεσις αφορά παρασκεύασμα το οποίον περιέχει υπό ελεγχομένην απελευθέρωσιν φάρμακον διά χρησιμοποίησιν εντός του στόματος και αφορά ειδικώτερον ένα τοιούτον παρασκεύασμα και την μέθοδον χρησιμοποίησεως αυτού υπό μορφήν μιας πολύ λεπτής εξελαθείσης θερμοπλαστικής μεμβράνης η οποία είναι δυνατόν να αποτελείται από μίαν μόνον στρώσιν ή να ευρίσκεται υπό μορφήν πολλών εξελαθείσων στρώσεων και να έχη τουλάχιστον μίαν βιοκολλώδη στρώσιν η οποία περιέχει 40-95% θερμοπλαστικού κυτταρινικού αιθέρος και 5-50% ομοπολυμερούς αιθυλενοξειδίου η οποία ημπορεί να προσφύεται εις το βλεννογόνον της στοματικής κοιλότητος. Το σύστημα απελευθερώσεως φαρμάκου με εξελαθείσαν μεμβράνην της παρούσης εφευρέσεως, το οποίον έχει ενσωματωμένον εντός αυτού το προς διανομήν φάρμακον, είναι τσόν λεπτόν και εύκαμπτον όταν είναι υγρόν ώστε να είναι ανεπαίσθητον διά τον ασθενή αφού θα εντοπισθή καταλλήλως και θα τοποθετηθή εις το στόμα.

Περιγραφή της προηγούμενης τεχνικής

Πολλά συστήματα περιεγράφησαν προηγουμένως τα οποία ανήκουν εις την παροχήν φαρμάκων εις την στοματικήν κοιλότητα. Αυτά περιλαμβάνουν:

1. Κατεργασίαν περιοδοντικής ασθενείας με τετρακυκλίνην, χλωριοεξιδίνην ή μετρονιδαζόλην τα οποία φορτίζονται εις κόλπες ίνες οξικής κυτταρίνης. Οι ίνες αυτές συσσωρεύονται εις τους περιοδοντικούς θηλάκους και εξασφαλίζουν ελεγχομένην απελευθέρωσιν του φαρμάκου εις την μολυνθείσαν περιοχήν.
2. Χυτευθείσες μεμβράνες οι οποίες περιέχουν αιθυλοκυτταρίνην-2 (προπυλενογλυκόλην με χλωριοεξιδίνην ή μετρονιδαζόλην διά αγωγήν της περιοδοντικής ασθενείας.
3. Ένα ορθοδοντικόν σύστημα με μίαν μήτραν συμπολυμερούς (HEMA/MMA) μεθακρυλικού υδροξυμεθυλεστέρος /μεθακρυλικού μεθυλεστέρος. Ενσωματώνεται φεροιούχον νάτριον εις την μήτρα (HEMA/MMA) διά να εξασφαλισή παρατεταμένην απελευθέρωσιν του φθοριδίου και ενισχυμένην δραστη-κότητα κατά της τερηδόνης. Το HEMA/MMA με φθορίδιον ημπορεί επίσης να προσαρτηθή εις το δόντι υπό μορφήν δισκίου που μοιάζει με δάφλα.
4. Μεμβράνες σιλικόνης/αιθυλοκυτταρίνης/πολυαιθυλενογλυκόλης οι οποίες περιέχουν φθοριούχον νάτριον εφαρμόζονται ως επενδύσεις εις ορθοδοντικές ταινίες ή εις τσίχλες. Αξιούται ελεγχόμενη απελευθέρωσις του φθοριδίου και δραστηκότης κατά της τερηδόνης.



870935

REF.: J&J 1191-GRC-HS

Π Ε Ρ Ι Γ Ρ Α Φ Ι Κ Ο Ν   Υ Π Ο Μ Ν Η Μ Α

Της Αμερικανικής εταιρείας JOHNSON & JOHNSON PRODUCTS,  
INC., οργανωμένης κατά τους νόμους της Πολ. NEW JERSEY,  
των Η.Π.Α., με έδρα σε 501 GEORGE STREET, NEW BRUNSWICK,  
Πολ. NEW JERSEY 08903, Η.Π.Α.,

"Βιοκολλώδης μεμβράνη εξέλασης για ενδοστο-  
ματική χορήγηση φαρμάκων και μέθοδος"





(19)

Οργανισμός  
Βιομηχανικής  
Ιδιοκτησίας

(21) Αριθμός αίτησης Δ.Ε.: **870100935****B**

(12)

**ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΥΡΕΣΙΤΕΧΝΙΑΣ**(11) Αριθμός Εγγράφου: **870935**(51) Διεθνής Ταξινόμηση (Int. Cl.):  
**A61K 9/00**(22) Ημ/νία Κατάθεσης: **15-06-1987**(30) Προτεραιότητα (εξ):  
**874904/16-06-86/US**(71) Καταθέτης (εξ):  
**JOHNSON & JOHNSON PRODUCTS INC. 501 George  
Street 08903 NEW BRUNSWICK N. JERSEY USA**(43) Ημ/νία δημοσ. Αίτησης Δ.Ε.:  
**ΔΕΒΙ**(72) Εφευρέτης (εξ):  
**SCHIRALDI MICHAEL THOMAS    HOWARD RUBIN  
PERL MONROE MARTIN**(45) Ημ/νία δημοσίευσης Δ.Ε.:  
**07-12-1987    ΔΕΒΙ 10/87**(74) Πληρεξούσιος:  
**ΜΠΟΧΛΟΓΓΡΟΥ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ, Δικηγόρος  
Κουμπάρη 2  
106 74 ΑΘΗΝΑ**

GR 870100935 / 870935

(54) Τίτλος  
**ΒΙΟΚΟΛΛΩΔΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗ ΕΞΕΛΑΣΗΣ ΓΙΑ ΕΝΔΟΣΤΟΜΑΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ  
ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.**

(57) Περίληψη

Μια βιοκολλώδης εξωθηθείσα λεπτή μεμβράνη εκ-  
μιας ή πολλών στρώσεων ειδικώς χρήσιμη δια την  
εντός του στόματος ελεγχόμενης  
απελευθερώσεως χορήγησιν, η οποία έχει μίαν  
υδατοδιαλυτήν ή διογκουμένη πολυμερή μήτρα  
βιοκολλώδους στρώσεως η οποία ημπορεί να  
προσφύεται εις την υγράν επιφάνειαν του  
βλεννογόνου και η οποία βιοκολλώδης στρώσις  
αποτελείται ουσιαστικά από 40-95% κατά βάρος  
υδροξυπροπυλοκυτταρίνην, 5-60% ομοπολυμερές

αιθυλενοξειδίου, 0-10% υδατοαδιάλυτον  
πολυμερές όπως αιθυλοκυτταρίνη,  
προπυλοκυτταρίνη, πολυαιθυλένιον και  
πολυπροπυλένιον και 2-10% πλαστικοποιητή,  
όπου η αναφερθείσα μεμβράνη έχει  
ενσωματωμένον εντός αυτής ένα φάρμακον π.χ.  
αναισθητικά, αναλγητικά, παράγοντες κατά της  
τερηδόνας, αντιφλογιστικά, αντιισταμινικά,  
αντιβιοτικά, αντιβακτηριακά, μυκητοστατικά, κλπ.